

肝疾患におけるアンモニア代謝の意義

著者	遠藤 英一
号	78
発行年	1961
URL	http://hdl.handle.net/10097/17590

氏 名 えん どう ひで かづ
遠 藤 英 一

授 与 学 位 医 学 博 士

学 位 授 与 年 月 日 昭和 3.6 年 3 月 2 4 日

学位授与の根拠法規 学位規則才 5 条才 1 項

研究科・専攻の名称 東北大学大学院医学研究科
内科学系

学 位 論 文 題 目 肝疾患におけるアンモニア代謝の意義

指 導 教 官 東北大学教授 山 形 敬 一

論文審査委員 東北大学教授 山 形 敬 一

東北大学教授 鳥 飼 龍 生

東北大学教授 中 村 隆

論文内容要旨

Hahn が Eck 痲犬に肉を与え所謂肉中毒なる症候群の起ることを記載し, Monguio & Krause はこの肉中毒症に際し血中アンモニア (以下「ア」と略記する) 値の上昇を認め, Gabuzda Phillips らが重症肝障害時に血中「ア」値の増加を認め, 高蛋白食や含窒素物質投与にて, 肝性昏迷類似の症状を起すことを認め, 肝性昏迷の発生機序に対して血中「ア」値の意義が, 改めて注目される様になった。

私は血中「ア」値が各報告者によつて異なるので, 「ア」測定における条件を考察するとともに, 正常者及び各種肝疾患々者の血中「ア」値を測定し, 更に肝疾患々者に「ア」経口負荷試験を行ない, その負荷後の最高値と臨床所見, 各種肝機能, 血清電解質, 肝生検像と比較検討してみた。

Ⅰ 血中「ア」測定における条件考察

正常循環血液の遊離「ア」の測定は, 長い間至難のこととされて来た。私は Conway の微量拡散分析法を用い, Calkins の如く内室採量¹⁰⁰として測定を行ない, 採血後の時間経過と血中「ア」値, 血液凝固阻止剤による血中「ア」値の変動, 血中「ア」値の拡散時間による変動を調べた。

(1) 採血後の時間経過と血中「ア」値の変動

血液凝固阻止剤としてはヘパリンを使用して採血後 10, 20, 30, 60, 120, 180 分, 3, 5, 10, 20, 30, 60 分の血中「ア」値を正常者 20 例について測定しそれぞれ 0.65 ± 0.12 , 0.68 ± 0.11 , 0.69 ± 0.11 , 0.74 ± 0.15 , 0.72 ± 0.09 , 0.72 ± 0.11 , 0.66 ± 0.10 , 0.74 ± 0.07 , 0.77 ± 0.09 , 0.84 ± 0.16 , 1.03 ± 0.19 , 1.71 ± 0.33 $\text{rNH}_3\text{-N}/\text{mg}$ の測定値を得た。これらの測定値からも知れる様に, 採血後 10 秒後で既に 0.65 ± 0.12 の測定値を得ており, 流血中にはすでに測定可能な遊離血液「ア」が存在するものと考えられ, 採血後の時間経過と血中「ア」値上昇速度では, 30 分に至つて初めて 3 分値より有意の上昇を認め, 60 分で 3 分値の約 3 倍に達した。以上の結果は Conway, White らの所見と異なるが, Calkins らと同じ結果である。

(2) 血中「ア」値に対する血液凝固阻止剤の影響

私は修酸カリ, クエン酸カリ, ヘパリン・ソーダの 3 剤を使用して採血後の時間経過と血中「ア」値の関係を正常者 15 例について観察し, 採血後 3 分値と 120 分値との差を求めてみると, 修酸カリ, クエン酸カリ, ヘパリン・ソーダではそれぞれ, 1.56, 1.08, 0.83 $\text{rNH}_3\text{-N}/\text{mg}$ で, それぞれ有意の差を認め, 3 剤中ヘパリン・ソーダが最も優れていることがわかつた。

(3) 血中「ア」値の拡散時間による変動

拡散時間 10, 15, 20, 25, 30 分における血中「ア」値を正常者 5 例について測定し, それぞれ 0.64 , 0.67 , 0.78 , 0.89 , 1.16 $\text{rNH}_3\text{-N}/\text{mg}$ を得, 10 分値との差を求めてみると, それぞれ 0.03 , 0.14 , 0.25 , 0.52 であり, 15 分の拡散時間でも大きな差を示さず, アルカリによる特殊な脱アミン作用による補正を行なわなかつた。以上の結果より私は血液

採取後20分以内、室温で拡散時間15分として血中「ア」値を測定し、誤差0.1 γ の範囲で血中「ア」値を測定し得た。

II 血中「ア」値

私はさきに考察した方法で採血後出来るだけ速かに（大部分は正確に3分）測定し、次の結果を得た。

(1) 正常者の血中「ア」値

正常者37例、54回測定で、血中「ア」値は0.31~0.88 $\gamma\text{NH}_3\text{-N/mg}$ の範囲にあり、平均値 $0.65 \pm 0.12 \gamma$ の値を得ており、ほとんどの家の測定値と一致している。

(2) 肝疾患者の血中「ア」値

各種肝疾患者の血中「ア」値を各疾患別にみると、肝炎16例、32回測定で 0.76 ± 0.15 、肝硬変非昏睡例21例、41回測定で 1.12 ± 0.26 、昏睡例5例、8回測定で 1.86 ± 0.62 、閉鎖性黄疸5例、9回測定で $1.04 \pm 0.30 \gamma$ を得ており、肝炎例では有意の高値を示さないが肝硬変例では有意の高値を示した。

(3) 肝硬変患者の血液の採血後の時間経過と血中「ア」値の変動

肝硬変患者の例について、採血後3、10、30、60、120分の血中ア値を測定してみると、それぞれ1.13、1.26、1.44、1.60、1.92 γ の測定値を得、3分値との差はそれぞれ0.13、0.31、0.47、0.79 γ であり、正常者のそれと有意の差を示さなかつた。

III 塩化アンモン負荷試験

私はWhiteら、Commらの如く、塩化アンモン負荷試験を対照3例、肝障害者として肝炎5例、肝硬変14例、パンチ症候群5例、ウイルソン病1例、Chiari病1例、胆道癌1例、計30例について行なつた。すなわち塩化アンモン3gを経口投与し、末梢静脈血と同時に25例に肝カテーテルにより肝静脈血を採取し、投与前及び投与後30、60、120分について血中「ア」値を測定した。

(1) 負荷後最高値と臨床所見

私は負荷試験を行なつた肝硬変、パンチ症候群例、ウイルソン病等20例について、腹壁静脈怒張、食道静脈瘤、腹水、脾腫、手掌紅斑、くも状血管腫の有無と負荷後最高値を比較してみると、それを有するものは、それぞれ 1.96 ± 0.56 、 2.01 ± 0.55 、 2.03 ± 0.54 、 1.53 ± 0.62 、 2.10 ± 0.52 、 $1.95 \pm 0.45 \gamma$ であり、それを有しないものはそれぞれ 1.17 ± 0.32 、 1.20 ± 0.40 、 1.26 ± 0.38 、 1.60 ± 0.66 、 1.43 ± 0.44 、 $1.36 \pm 0.56 \gamma$ であり、腹壁静脈怒張、食道静脈瘤、腹水、手掌紅斑、くも状血管腫の有無により有意の差があつたが（それぞれ $P < 0.05$ ）、脾腫の有無では有意の差を認めなかつた。

(2) 負荷後最高値と各種肝機能検査

肝機能としてはチモール濁濁反応、硫酸亜鉛濁濁反応、デエチル・パルビタール酸試験、昇汞反応、Mandke反応、更に閉塞肝静脈圧とを負荷後最高「ア」値と比較してみると、チモール濁濁反応、硫酸亜鉛濁濁反応、昇汞反応、Mandke反応、閉塞肝静脈圧とは相関を認めなかつたが総蛋白量、アルブミン、 γ グロブリン、BSPT試験、A/Gとはかなりの相関がある様に思われた（ $0.1 < P < 0.05$ ）。またデエチル・パルビタール酸試験、 ^{198}Au 消失係数とはそれぞれ正負の相関関係を認めた（ $P < 0.05$ ）。

以上の成績から肝細胞機能障害と高「ア」血症は可成りの程度に関係がある様に思われた。

(3) 負荷後の血中「ア」値の変動

(a) 対照

非肝疾患3例についてみると、末梢静脈血は60分で最高に達し、120分で負荷前値に復するが、有意の上昇を示さなかつた。肝静脈血にても血中「ア」値はほとんど変動を認めなかつた。

(b) 肝炎

肝炎例5例についてみると、全例30分で最高値に達し、対照に比し上昇が認められるが、2例を除いては120分後に負荷前値に復し、肝静脈血では2例において末梢静脈血より高値を示した。

(c) 肝硬変

肝硬変14例についてみると末梢静脈血では30分～60分で最高値に達し、1例を除いては120分で負荷前値に戻らず、又最高値は対照に比し著るしい上昇を示した。肝静脈血についても同様であるが、末梢静脈血に比し変動は少ない。

(d) パンチ症候群

パンチ症候群5例についてみると、食道静脈瘤、腹壁静脈怒張を認めた2例を除いては、末梢静脈血の上昇は著るしくなく、肝静脈血の変動は肝硬変例に比して著るしくない。

IV 血中「ア」値と電解質

血清電解質を同時に測定した19例についてみると、血中「ア」値1 γ 以下の群ではK, 4.88 Ca, 4.59, Na, 142.1, Cl, 103.6mEq/lを示し、1 γ 以上の群ではそれぞれ4.36 4.37, 145.3, 101.1mEq/lを示し、1 γ 以上の例が低値を示しているが、有意の差を示さず、いずれの平均値も正常範囲にあつた。

V 血中「ア」値と病理組織所見

肝生検を施行した肝疾患々者19例と血中「ア」値及び塩化アンモン負荷後の最高「ア」値を比較してみると、肝細胞変性、細胞浸潤では血中「ア」値は障害度と平行せず、線維増生では障害度と平行して血中「ア」値及び塩化アンモン負荷後の最高値は高くなる傾向を認め、星細胞活動化のないものは、有するものより高値を示す傾向が認められた。

VI 結 論

以上の成績より私は次の結論を得た。

(1) 血中「ア」値測定において、採血後時間20分迄は有意の上昇を示さず、拡散時間15分にも10分値と変わらないので、採血後20分以内、拡散時間15分として測定しても有意の差はなかつた。

(2) 血液凝固阻止剤として修酸カリ、クエン酸カリ、ヘパリン・ソーダ、3剤中、ヘパリン・ソーダの時間的変動が最も少なく、優れていることが認められた。

(3) 血液「ア」値の採血後の10秒値0.65 γ から考察して、流血中には既に測定可能な血液「ア」が存在する様に思われた。

(4) 塩化アンモン負荷試験の成績にて門脈体循環短絡路が高「ア」血症の要因として重要視されるが、肝細胞機能障害も高「ア」血症の要因として考慮せねばならない。

- (5) 塩化アンモン負荷試験は門脈短絡路の程度及び肝障害の程度を知るに役立つ。
- (6) 血中「ア」値と血清電解質との間に明らかな関係が認められなかったが、高「ア」血症を有するものでは、血清電解質は一般に低値を示した。
- (7) 血中「ア」値と肝生検像との関係を考察すると、線維増生度と平行して血中「ア」値が高値を示し、星細胞活動化のないものが、有するものより高値を示していた。

審 査 結 果 要 旨

Uahn の肉中毒症なる肝性昏睡類似症状の記載以来その成因について種々論議され、Gabuzda, Phillips らが肝硬変患者に含窒素物質を投与して高アンモニア血症を認めたことから、近年肝疾患と高アンモニア血症とが、肝性昏睡の成因をめぐつて注目される様になつた。著者は血中アンモニア値が報告者によつて異つてゐるので、測定上の種々の条件を設定するため、採血後時間経過と血中アンモニアの変動、血液凝固阻止剤による採血後時間的変動、拡散時間による変動を Conway の微量拡散分析法を用いて正常者 40 例について検査した結果、採血後 20 分迄は 10 秒値と有意の上昇を示さず、血液凝固阻止剤としてはヘパリンが最も優れており、拡散時間は 15 分としても 10 分値より有意の上昇を示さなかつたことを認め、又 10 秒後の血中アンモニア値より、流血中に遊離の血中アンモニアが存在する様に思われた。

次に諸種肝疾患の血中アンモニアを測定したが、正常者は $0.65 \pm 0.12 \gamma$ に対し、肝炎例 $0.76 \pm 0.15 \gamma$ 、肝硬変 $1.12 \pm 0.26 \gamma$ 、昏睡例 $1.86 \pm 0.62 \gamma$ の値を得、肝炎例は有意の上昇を認めなかつたが、肝硬変、昏睡例では有意の高値を示した。次に著者は対照 3 例、肝疾患々々 27 例について塩化アンモン経口負荷試験を行ない、同時に肝カテーテルを施行し、末梢静脈血、肝静脈血を採取し、その最高値と臨床所見、肝機能、血清電解質、肝生検像とを比較し、又経時的变化を追求し次の結果を得た。

1) 腹壁静脈怒張、食道静脈瘤、手掌紅斑、腹水、くも状血管腫の有無で血中アンモニア値は有意の差を示した。

2) 諸種肝機能と可成りの相関関係が認められ特にデバ反応、 ^{198}Au 消失係数及び諸種血清蛋白量との相関関係が認められた。

3) 血清電解質では特に有意の関係が認められず、各症例によつて一定せず、病理組織像では線維増生度と平行して高値を示す様である。

4) 負荷後の経時的变化では肝疾患例は対照に比し、30～60 分で有意の上昇を示し、120 分でも負荷前値に戻らず、肝炎例では肝静脈血が末梢静脈血より高値を示す例があつた。

以上の結果より著者は次のように結論している。

1) 血中アンモニア測定にあつては採血後 20 分以内、ヘパリンを凝固阻止剤として使用し、拡散時間 15 分として測定した。

2) 流血中には測定可能な遊離アンモニアが存在する様に推論した。

3) 高アンモニア血症は、門脈体循環短絡路のみならず肝細胞機能障害が可成りの程度に参与することを認めた。